[doi: 10.3969/j.issn.1006-7795.2010.02.007] · 神经病学专题 ·

# 阿尔茨海默病分子遗传学研究进展

白莹莹 贾建平*

(首都医科大学宣武医院神经内科)

**【摘要】** 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)又称老年性痴呆,是老年人常见的神经系统变性疾病。AD 的病因很复杂,但年龄老化与遗传因素为众所共识的病因。目前作用明确的与 AD 发生相关的基因主要有淀粉样前体蛋白基因、早老素-1 基因、早老素-2 基因和载脂蛋白 E 基因,而这4 种基因的遗传特性只能解释很少部分 AD 发病,这就提示还有其他遗传因素参与 AD 的发病。本文综述了近 10 年来一些主要的 AD 候选基因的研究进展。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; 候补基因; 分子遗传学

**【中图分类号】** R 749.1

# Progresses in Studies on Molecular Genetics of Alzheimer's Disease

BAI Ying-ying, JIA Jian-ping*

(*Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University*)

**【ABSTRACT】** Alzheimer's disease is a genetically complex disorder, and to date, three genes[those that encode amyloid precursor protein(APP) and the presenilins(PS1 and PS2)] have been found to cause early-onset familial AD and one genetic risk factor that encodes apolipoprotein E(APOE) lead to late-onset AD. In addition to the mutations in 4 known genes associated with AD, mutations in other genes may be implicated in the pathogenesis of the disease. A large number of studies that aimed to help uncover the remaining disease - related loci have been published in recent decades. The search continues for the discovery of additional genetic influences. Here we provide a review on some main AD candidate genes.

**【KEY WORDS】** Alzheimer's disease; candidate genes; molecular genetics

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)是以进行性认知功能障碍和记忆损害为特征的神经系统变性疾病。AD 以 65 岁为界可分为早发性(early-onset AD,EOAD)和晚发性(late-onset AD,LOAD)2 种,其中 LOAD 大约占94%。AD 还可依据其是否与家族发病有关划分为家族性(familiar AD,FAD)和散发性(sporadic AD,SAD)2 种。在 EOAD 中以 FAD 居多,在 LOAD 中则以 SAD 的为主。

AD 病因复杂,涉及到遗传、环境、代谢、病毒感染等多种因素,1991 年,Goate A 等[1]发现早发 FAD 患者的21 号染色体上 APP 基因 17 号外显子发生了突变,由此人们对 AD 的研究进入了分子遗传学这一崭新的领域,对 AD 患者相关致病基因的筛查已成为近 20 年来研究的热点。先前的家系研究发现了 4 个与之有关的基因:位于染色体 21q21.1-21.3 的淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein,APP)基因、位于染色体 14q24.3 的早老素-1(presenilins1,PS1)基因、位于染色体 1q31-q42 的早老素-2(presenilins2,PS2)基因和位于染色体 19q13.2 上的载脂蛋白 E(apolipoprotein E,APOE)基因。早发 FAD 被认为是常染色体显性遗传病,其发病与 APP 基因,编码 γ-分泌酶复合物催化中心蛋白的 PS1 基因及 PS2 基因有关,这 3 种基因参与一个相同的病理过程,即 APP 异常的水解,Aβ42 的增加,低聚体形成,直至形成老年斑而发展为 AD。其中 2% ~3% 的早发 FAD 与 APP 突变有关,而 70% ~80% 的早发 FAD 与 PS1 突变有关,PS2 突变约占 20%[2]。一般认为 LOAD 是由多个基因的遗传因素合并环境因素共同作用导致的疾病, APOE 基因被认为是 LOAD 的易感基因,其包括 3 个等位基因 ε2、ε3、ε4,其中 ε2 起保护作用,可降低 AD 的发病风险,推迟发病年龄;ε4 是 AD 的危险因素,与 AD 发病率呈剂量依赖性关系,使发病年龄提前,同时也是 SAD 最主要的致病因素[3-4]。

由 APP、SP1、SP2 基因突变引起的具有常染色体显性遗传特性的早发 FAD 仅占所有 AD 病例的极少一部分,而 APOEε4 等位基因对 AD 发病既非充分条

* Corresponding author, E-mail: jiaxuanwu@126.com

万方数据

件又非必要条件,只能解释不到50%的AD的遗传变异,这就提示还有其他遗传因素参与AD发病。近年来人们通过候选基因及全基因组扫描等途径相继发现了一些新的与AD有关的基因位点。Bertram L等[5]总结了世界范围内关于LOAD易感基因的论文,建立了AlzGene数据库,包括了30年来近1 100项研究及200多项meta分析结果,截止2009年7月,有586个基因被认为与AD发病有关,而Top Gene(系统的Meta分析之后结果是阳性基因)下的基因已经多达32个,现对其中的一些主要候选基因进行综述。

## 1 血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme,ACE)

ACE基因位于染色体17q23,编码ACE1,是一种膜结合的二肽羧肽胞外酶,其作用是调节血压和电解质平衡及内环境的稳定。ACE基因第16内含子处287 bp的插入I/缺失D的多态现象将ACE基因分为II,ID,DD 3类。Elkins J等[6]对ACE I/D基因多态性与AD相关性进行了Meta分析,结果表明I等位基因是LOAD发生的危险因素。携带I等位基因会增加20%患AD的风险。一些研究[7]表明携带I等位基因可降低血清ACE1水平。将这个位点的不同多态性分为不同的单倍型,ACE1水平在携带单倍型A者中最低,携带单倍型B中最高,携带单倍型C者居中[8],则在多数研究中发现I等位基因与单倍型A为完全连锁不平衡,然而单倍型B和C携带D等位基因。Hemming M L等[9]在体外实验中证实ACE可降解Aβ,影响β淀粉样蛋白的降解从而易患AD,但此结论并没有在体内实验中得到证实[10]。此外,ACE参与合成的血管紧张素Ang Ⅱ和Ⅳ可以兴奋海马神经元细胞从而增强记忆力[11]。这可以解释为何携带I等位基因可增加AD风险。

ACE1对血压的调节作用可能从另一方面影响AD发病。一些研究提出高血压可增加AD风险,而使用ACEI类降压药在治疗AD上也取得了一些成绩。ACE1水平在脑的某些区域特别是在血管周围是增加的,最近一些报道[12]提出ACE1在AD聚集Aβ的皮质中活性增加。这使阐述ACE1在AD发病机制的作用变得相互矛盾。而国内外学者对ACE基因多态性与AD之间关系进行的广泛的研究报道结果并不一致,甚至相互矛盾。这可能是由样本量不足造成的,也可能是因为方法学上的错误所导致:ACE从遗传和环境(血管危险因素)两方面对AD起作用,因此,我们在候补基因的研究中应控制环境因素的影响,否则得出的结论就可能产生偏差。ACE I等位基因作为AD发病的危险因素的结论尚需更大样本、更为严格的研究进一步证实。

## 2 胆固醇25-羟化酶(cholesterol 25-hydroxylase,CH25H)

CH25H参与合成25-羟基胆固醇,作为基因转录的调节子,参与胆固醇与脂类代谢的基因转录。编码CH25H的基因位于染色体10q23,成为具有功能性和位置性的AD候选基因。2002年Papassotiropoulos A等[13]首次报道CH25H变异体与AD发病相关,其后有7篇研究报道表明CH25H变异与AD发病有相关性,其中5篇成果显著,这5篇论文来自同一研究组。最近有关AD风险相关CH25H单倍型(含rs13 500危险等位基因)的研究[14]提示,CH25H不仅增加脑脊液中7-烯胆(甾)烷醇(胆固醇代谢前体)的浓度,也与脑脊液中高Aβ负荷有关。最近的体外实验[15]显示25-羟基胆固醇可通过改变APP的加工和转运来改变Aβ水平,25-羟基胆固醇可以抑制胆固醇的合成;胆固醇的减少可能有利于一个非脂筏的环境,使得α-和β-分泌酶的APP裂解不能有效地进行,从而减少Aβ水平。困难的是AD风险相关单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,SNP)(rs13 500)位于CH25H起始密码子上游区6.4kb,且与脂肪酶A(LIPA)位点非常接近,因此未来的研究不仅需要分析AD与rs13 500及其他CH25H变异体之间危险相关性,还需要分析其相关性是与CH25H功能改变相关,还是与LIPA功能改变相关,抑或是两者共同作用的结果。胆固醇可以调节Aβ的产生和降解,在细胞水平和动物模型中抑制胆固醇合成的药物可以降低Aβ[16],因此,研究其他胆固醇相关基因对AD的相关性有重要意义。

## 3 $\beta_2$烟碱型乙酰胆碱受体($\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptors,CHRNB2)

烟碱型乙酰胆碱受体(NAChR)是神经突触上与乙酰胆碱结合后增加细胞内钙离子浓度的离子通道,是由不同基因各自编码的5种不同亚单位(α,β,γ,δ,ε)形成的五聚体结构,在中枢神经系统中主要表达的是$\alpha_7$和$\alpha_4\beta_2$ 2种NAChR亚型。NAChR水平的减

万方数据

少及类烟碱神经元细胞的丢失是AD损伤脑部的主要神经化学特点[17],并且$\alpha_4\beta_2$NAChR的$\alpha_7$NAChR减少得更多。

编码NAChR $\beta_2$亚单位的基因位于常染色体1q21,接近于基因连锁区。研究[18]表明在内含子SNP(rs4 845 378)的T等位基因可降低AD风险50%,相关变异序列位于CHRNB2从5号外显子起始的3′端的14 bp,可能对选择性剪接更有影响。一些研究[19]表明健康人中皮层及海马的$\alpha_4$和$\beta_2$亚单位的mRNA及蛋白水平随年龄增加而降低,此外,CHRNB2基因敲除小鼠模型显示视觉-空间记忆的损伤[20],这些研究结果表明含$\beta_2$亚单位的NAChR不仅有助于神经元的存活,还有助于维持老年的认知功能。通过抑制乙酰胆碱酯酶活性从而增加脑中乙酰胆碱水平在改善AD症状上效果明显,可暂时延缓认知衰退。Aβ通过拮抗$\alpha_4\beta_2$NAChR对细胞产生毒性,通过体内试验和体外实验证实烟碱激活NAChR可中断Aβ的毒性效应,并可能参与tau蛋白磷酸化[21]。可能有其他导致NAChR失效及丢失的原因成为AD潜在危险因素。

## 4　sortilin相关受体(sortilin-related receptor,SORL1)

2007年Rogaeva E等[22]首次提出sortilin相关受体SORL1基因(也可称为LR11)可能是AD患病的第二风险因子,其后引起人们对此候补基因的广泛注意。SORLI基因位于染色体1 lq23.2-q24.2,它所编码的蛋白是一种脂蛋白受体同源体,在神经细胞内表达,作为分选蛋白受体穿梭于胞膜、胞质和高尔基体,参与神经细胞的物质转运和交换过程。SORL1基因编码的SORL1在大脑中高度表达,作为APP蛋白分选受体与APP结合,SORL1可中断APP被吞噬小泡再摄取后被β-分泌酶和γ-分泌酶加工成Aβ的过程,缺乏SORL1则APP易被β、γ-分泌酶降解,而导致脑内淀粉样物质沉积。从5 000多例选自AD群体和家庭的病例中检测出29个不同的变异体,但并没有显示SNP和所有宗族和人都有关,可能提示等位基因异质性的存在。目前研究最多的SNP为rs2 070 045,与西方人群AD相关,于会艳等[23]的Meta分析研究表明在西方人群中,rs2 070 045携带G等位基因的人群患AD的风险大于携带T等位基因的人群。

体外实验提出AD患者[24]或AD亚临床患者[25]脑组织中SORL1表达减少,Aβ生成增多,促使老年斑的形成。学者们还发现SORL1基因敲除小鼠SORL1表达缺失导致脑内Aβ沉积[26]。但需要更多流行病学独立数据来证明SORL1与AD关联。

## 5　半胱氨酸抑制酶C(cystatin C,CST3)

半胱氨酸抑制酶C(CST3)是半胱氨酸蛋白酶细胞外抑制物,其CST3基因位于染色体20p11.2,其星形胶质细胞和活化的小胶质细胞产生,也可由神经元产生。在体液尤其是脑脊液中有很高水平,急性创伤会引起其水平的增高。

国外学者[27]推测CST3基因可能为散发性AD的候选基因,为此针对CST3从基因水平进行了大量的研究,其结果表明AD与CST3基因位点的变异有关,同时不同地区和不同人种之间存在着明显的差异。2个CST3的SNP都与AD有关,在rs1 064 039(Ala25Thr)的各基因型中,Thr25纯合子对AD发病的影响更显著[28]。体外实验表明[29]表达Thr25等位基因比表达Ala25等位基因在细胞内少分泌50% CST3。这种不同可能是由于细胞内处理过程和/或蛋白成熟过程的缺陷和其分泌的减少造成,而不是CST3表达的改变所造成。体外[30]和体内[31]实验都显示CST3通过抑制Aβ生成过程中关键酶γ-分泌酶来防止Aβ过度产生;实验还显示随着CST3的减少神经保护作用将会减弱;这些研究为Thr25纯合子是AD相关危险因素提供了证据。然而将CST3注入小鼠海马区则会诱导细胞凋亡,说明CST3过多表达会产生神经毒性[32]。此外,CST3还参与遗传性淀粉样变脑血管病(hereditary cystatin c amyloid angiopathy,HCCAA)的发展,CST3导致血管内Aβ沉积引起平滑肌细胞随其积聚程度加深而进行性减少,从而出现微血管变性,进而引起脑出血等脑血管病变;而在AD病患者的脑中发现淀粉样血管病变,推测其在AD发病中起一定作用。

## 6　GRB2相关结合蛋白2(growth factor receptor-bound protein 2 associated binding protein 2,GAB2)

GRB2相关结合蛋白2基因位于染色体11q14.1,参与多种信号传输通路的调节蛋白,特别是作用于细胞因子和生长因子受体的调节蛋白,在白细胞,前额叶皮质及下丘脑中有很高水平。Reiman E M

万方数据

等[33]通过GWA研究发现,GAB2仅与携带APOEε4的AD发病有关,而APOEε4非携带者则无此相关性。在APOEε4携带者中,与LOAD相关的10个SNP位于GAB2基因上,通过临床和病理学研究更加确定其中的6个SNP之间有强连锁不平衡性。可以通过研究其中的一个SNP来研究GAB2与LOAD的相关性,其中作用最明显的SNP是rs2 373 115,与此SNP的GT、TT基因型相比,其GG基因型与LOAD有更紧密的相关性(OR2.36,95% CI:55-3.58)。最近Ikram M A等[34]在有关GAB2基因与AD相关性的Meta分析中指出,rs4 945 261显示出比rs2 373 115更强的相关性,且也仅与携带APOEε4的AD发病有关。

GAB2作为脚手架蛋白通过不同途径影响AD相关淀粉样沉积、tau代谢及细胞凋亡。有研究[35]表明,GAB2作为磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)信号通路的催化剂,可以抑制GSK3依赖的tau磷酸化,减少神经纤维结节的生成。基于这一理论,笔者推测GAB2在LOAD发病中起保护作用。GAB2还与其他AD相关基因共同表达:结合GAB2的结合蛋白2也结合于tau、APP、PS1和PS2,通过这些交互作用调节信号转导,从而影响AD致病过程[36],这些结论尚需更多的证据证实,而其与APOE的相互作用机制还不清楚。

## 7 转铁蛋白(transferrin,TF)

TF基因位于3q21,编码产物是一种主要的运铁糖蛋白,在铁离子转运中起关键作用。TF参与铁代谢,并在大脑中高表达,其通过受体调节的内吞作用携铁入细胞。AD患者额叶皮质和基底节中铁离子显著增多,且额叶皮质中TF也显著增加。很多文献[37]提出铁离子的异常调节会导致神经退行病变,可能通过其氧化应激反应产生;还有研究[38]显示铁离子、锌离子和铝离子可引起体内毒性淀粉样蛋白(Aβ)沉积,且铁离子还可调节APP的翻译,从而影响APP转化为Aβ;铁离子还可导致tau过度磷酸化而影响神经纤维缠结和老年斑的形成[39]。rs1 049 296(Pro570Ser)被检测与AD发病相关,携带Ser等位基因C2的OR为1.21,携带C2基因可引起铁离子的异常调节导致高铁负荷,还可能引起氧化应激反应,而其产生的损害发生在AD潜伏期,对已完全发展的AD并未观察到其损害作用[40]。自从1993年报道TF基因C2多态性与AD有关以来,类似结果已得到许多重复性证明,但也有结果相反的文献报道,可能与种族和群体的遗传背景不同有关。最近有文献提出TF Ser等位基因与另一序列的Tyr等位基因(位于常染色体6p22的血色病基因)影响铁代谢[38]。

大量研究表明TF多态性与基因之间无交互作用,但Ramassamy C等[41]研究证明ApoEε4虽然与转铁蛋白饱和度及铁代谢无关,不直接影响体内铁负荷量,但可加剧因高铁负荷而引起的氧化应激反应,从而影响AD发病。TF基因多态性与LOAD的确切关系尚需扩大样本人群和家系进行深入研究。

## 8 朊蛋白(prion protein,PRNP)

PRNP为神经元细胞膜上的糖蛋白,编码PRNP的基因其突变及多态性是导致朊蛋白病(Creutzfeld-Jakob disease,CJD)的主要原因。PRNP129位点密码子Met或Val纯合子是散发型CJD及医源性CJD的危险因素[42],有报道[43]表明纯合子基因型(Met/Met或Val/Val)在散发CJD中比杂合子基因型(Met/Val)更多见,提示杂合子有减少形成淀粉样蛋白沉积的趋势。CJD致病PRNP基因与AD也具有相关性,某些PRNP基因突变的家族性CJD在临床上貌似包括AD在内的一大组神经退行性疾病。多数CJD是由于异常折叠的PRNP堆积导致棘层细胞水肿和淀粉样蛋白沉积形成,引起快速进展性神经退行病变,而AD为β淀粉样蛋白沉积。AD患者脑中含Aβ的老年斑常有PRNP沉积,APP-PRNP转基因小鼠研究[44]表明PRNP可能促进斑块形成,这一过程可能由增长的Aβ沉积引起。AlzGene Meta分析表明携带V等位基因可减少AD发生的风险,与之相对的Met等位基因可能为隐性风险位点,相对于散发CJD来说,PRNP纯合子和杂合子在AD易感性上并没有表现出显著差异。但推测Met等位基因可能有助于Aβ纤维的形成,与近期报道的PRNP淀粉样蛋白沉积的形成相类似[45],而更早报道Val位点也有此作用[46]。

总之,AD是一复杂疾病,长久以来被认为与很多神经元退化和痴呆的发展因素相关,如APP代谢,Aβ降解与清除,信号转导,tau功能紊乱,蛋白转运,胆碱缺失,胆固醇代谢和重金属动态平衡等,而2/3相关遗传变异位于基于以这些功能假说而测试出的候选基因上;至今为止,越来越多的AD候补基因被通过Meta分析提出可能与发病危险因素有关。对AD的遗传研究的下一步进展需要新的生物信息学工具和系统的生物学方法来实现阐明,确定更多的AD候选

万方数据

基因。已确定的AD基因引导着治疗方法的发展,因此研究正常和异常基因的功能,确定新的危险因素和(或)改变发病年龄将有助于阐明AD的发病机制,发现新的诊断治疗途径与办法。

## 9 参考文献


[1] Goate A, Chartie-Harlin M C, Mullan M, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease[J]. Nature, 1991, 349:704-706.

[2] Selkoe D J. Deciphering the genesis and fate of amyloid beta-protein yields novel therapies for Alzheimer disease[J]. J Clin Invest, 2002,110:1375-1381.

[3] Corder E H, Saunders A M, Risch N J, et al. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease[J]. Nat Genet, 1994,7:180-184.

[4] Farrer L A, Cupples L A, Haines J L, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium[J]. JAMA, 1997,278:1349-1356.

[5] Bertram L, McQueen M B, Mullin K, et al. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database[J]. Nat Genet, 2007,39:17-23.

[6] Elkins J S, Douglas V C, Johnston S C, et al. Alzheimer disease risk and genetic variation in ACE: a meta-analysis [J]. Neurology, 2004,62:363-368.

[7] Sayed-Tabatabaei FA, Oostra B A, Isaacs A, et al. ACE polymorphisms[J]. Circ Res, 2006,98:1123-1133.

[8] Keavney B, McKenzie C A, Connell J M, et al. Measured haplotype analysis of the angiotensin-I converting enzyme gene[J]. Hum Mol Genet, 1998,7:1745-175.

[9] Hemming M L, Selkoe D J. Amyloid beta-protein is degraded by cellular angiotensin-converting enzyme(ACE) and elevated by an ACE inhibitor[J]. J Biol Chem, 2005,280:37644-37650.

[10] Hemming M L, Selkoe D J, Farris W. Effects of prolonged angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment on amyloid β-protein metabolism in mouse models of Alzheimer disease[J]. Neurobiol Dis, 2007,26:273-281.

[11] Von Bohlen Und Halbach O. Angiotensin IV in the central nervous system[J]. Cell Tissue Res, 2003,311:1-9.

[12] Miners J S, Ashby E, Helmond Z V, et al. Angiotensin-converting enzyme(ACE) levels and activity in Alzheimer's disease, and relationship of perivascular ACE-1 to cerebral amyloid angiopathy [J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2008,34:181-193.

[13] Papassotiropoulos A, Hock C. Biochemical markers of Alzheimer's disease: wish and reality[J]. Neurobiol Aging, 2002,23:513-514.

[14] Papassotiropoulos A, Lambert J C, Wavrant-De V F, et al. Cholesterol 25-hydroxylase on chromosome 10q is a susceptibility gene for sporadic Alzheimer's disease[J]. Neurodegener Dis, 2005,2:233-241.

[15] Zerbinatti C V, Cordy J M, Ci-Di C, et al. Oxysterol-binding protein-1(OSBP1) modulates processing and trafficking of the amyloid precursor protein[J]. Mol Neurodegener, 2008,3:5.

[16] Puglielli L, Tanzi R E, Kovacs D M. Alzheimer's disease: the cholesterol connection[J]. Nature Neurosci, 2003,6:345-351.

[17] Oddo S, LaFerla F M. The role of nicotinic acetylcholine receptors in Alzheimer's disease[J]. J Physiol Paris, 2006,99:172-179.

[18] Kawamata J, Shimohama S, Association of novel and established polymorphisms in neuronal nicotinic acetylcholine receptors with sporadic Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2002,4:71-76.

[19] Tohgi H, Utsugisawa K, Yoshimura M, et al. Age-related changes in nicotinic acetylcholine receptor subunits α4 and β2 messenger RNA expression in postmortem human frontal cortex and hippocampus[J]. Neurosci Lett, 1998,245:139-142.

[20] Zoli M, Picciotto M R, Ferrari R, et al. Increased neurodegeneration during ageing in mice lacking high-affinity nicotine receptors[J]. EMBO J, 1999,18:1235-1244.

[21] Oddo S, Caccamo A, Green K N, et al. Chronic nicotine administration exacerbates tau pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005,102:3046-3051.

[22] Rogaeva E, Meng Y, Lee J H, et al. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease[J]. Nature Genet, 2007,39:168-177.

[23] 于会艳,秦斌,周海滨. SORL1基因多态与阿尔茨海默病发病风险的Meta分析[J]. Chin J Neuromed, December, 2008,7:1287-1290.

[24] Scherzer C R, Offe K, Gearing M, et al. Loss of apolipoprotein E receptor LR11 in Alzheimer disease[J]. Arch Neurol, 2004,61:1200-1205.

[25] Sager K L, Wuu J, Leurgans S E, et al. Neuronal LR11/


万方数据

SorLA expression is reduced in mild cognitive impairment [J]. Ann Neurol, 2007,62:640-647.

[26] Andersen O M, Reiche J, Schmidt V, et al. Neuronal sorting proteinrelated receptor sorLA/LR11 regulates processing of the amyloid precursor protein[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005,102:13461 - 13466.

[27] Finckh U, Vonder K H, Velden J, et al. Genetic association of a cystatin C gene polymorphism with late-onset Alzheimer disease [J]. Arch Neurol, 2000, 57: 1579 - 1583.

[28] Balbin M, Abrahamson M. SstII polymorphic sites in the promoter region of the human cystatin C gene[J]. Hum Genet, 1991,87:751-752.

[29] Benussia L, Ghidonia R, Steinhoffb T, et al. Alzheimer disease-associated cystatin C variant undergoes impaired secretion[J]. Neurobiol, Dis, 2003,13:15-21.

[30] Sastre M, Calero M, Pawlik M, et al. Binding of cystatin C to Alzheimer's amyloid b inhibits in vitro amyloid fibril formation[J]. Neurobiol Aging, 2004,25:1033-1043.

[31] Kaeser S A, Herzig M C, Coomaraswamy J, et al. Cystatin C modulates cerebral beta-amyloidosis[J]. Nature Genet, 2007,39:1437-1439.

[32] Nagai A, Ryu J K, Terashima M, et al. Neuronal cell death induced by cystatin C in vivo and in cultured human CNS neurons is inhibited with cathepsin B[J]. Brain Res, 2005,1066:120-128.

[33] Reiman E M, Webster J A, Myers A J, et al. GAB2 alleles modify Alzheimer's risk in APOE epsilon4 carriers[J]. Neuron, 2007,54:713-720.

[34] Ikram M A, Liu F, Oostra B A, et al. The GAB2 Gene and the Risk of Alzheimer's Disease: Replication and Meta-Analysis[J]. Biol Psychiatry, 2009,65:995-999.

[35] Pratt J C, Igras V E, Maeda H, et al. Cutting edge: gab2 mediates an inhibitory phosphatidylinositol 30-kinase pathway in T cell antigen receptor signaling[J]. Immunol, 2001,165:4158-4163.

[36] Reynolds C H, Garwood C J, Wray S, et al. Phosphorylation regulates tau interactions with Src homology 3 domains of phosphatidylinositol 3-kinase, phospholipase Cgamma1, Grb2, and Src family kinases[J]. Biol Chem Doi, 2008, 10:18177 - 18186.

[37] Brewer G J. Iron and copper toxicity in diseases of aging, particularly atherosclerosis and Alzheimer's disease[J]. Exp Biol Med(Maywood), 2007,232:323-335.

[38] Huang X, Moir R D, Tanzi R E, et al. Redox-active metals, oxidative stress, and Alzheimer's disease pathology [J]. Ann NY Acad Sci, 2004,1012:153-163.

[39] Yamamoto A, Shin R W, Hasegawa K, et al. Iron(Ⅲ) induces aggregation of hyperphosphorylated tau and its reduction to iron(Ⅱ) reverses the aggregation: implications in the formation of neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease[J]. Neurochem, 2002,82:1137-1147.

[40] Lehmann D J, Worwood M, Ellis R, et al. Iron genes, iron load and risk of Alzheimer's disease[J]. Med Genet, 2006,43:e52.

[41] Ramassamy C, Averill D, Beffert U J, et al. Oxidative damage and protection by antioxidants in the frontal cortex of Alzheimer's disease is related to the apolipoprotein E genotype[J]. Free Radic Biol Med, 1999,27:544-553.

[42] Gambetti P, Kong Q, Zou W, et al. Sporadic and familial CJD: classification and characterisation[J]. Br Med Bull, 2003,66:213-239.

[43] Palmer M S, Dryden A J, Hughes J T, et al. Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease[J]. Nature,1991,352:340-342.

[44] Schwarze-Eicker K, Keyvani K, Gortz N, et al. Prion protein(PrPc) promotes beta-amyloid plaque formation[J]. Neurobiol Aging,2005,26:1177-1182.

[45] Lewis P A, Patrick A, Lewis M, et al. Codon 129 polymorphism of the human prion protein influences the kinetics of amyloid formation[J]. Gen Virol, 2006,87:2443-2449.

[46] Baskakov I, Baskakov I, Disterer P, et al. The presence of valine at residue 129 in human prion protein accelerates amyloid formation[J]. FEBS Lett, 2005,579:2589-2596.

(收稿日期:2009-11-08)

编辑 张俊敏

万方数据